

УДК 616.24-002.1-036.17-085.276.4

*І.О.Савеліхіна, М.М.Островський***СТАН ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНОЇ ФРАКЦІЇ СИСТЕМИ СУРФАКТАНТА ЛЕГЕНЬ ТА ДИНАМІКА РІВНІВ КОЛАГЕНУ – IV ТИПУ У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНІ ПНЕВМОНІЇ, СПРИЧИНЕНІ ВІРУСНОЮ ТА ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНОЮ ІНФЕКЦІЯМИ**

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. Вміст поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень (ССЛ) та динаміку рівнів колагену-IV у бронхоальвеолярному вмісті вивчали в 46 хворих на негоспітальну пневмонію. 28 хворих на негоспітальну пневмонію, інтактних стосовно вірусної складової етіології (група порівняння) та 18 пацієнтів на негоспітальну пневмонію, яка ускладнювала перебіг грипу в період епідемії у 2009-2010 роках. Контрольна група складалася із 17 практично здорових осіб (ПЗО). Матеріалом дослідження при визначенні ССЛ був бронхоальвеолярний змив, який отримували при проведенні фібробронхоскопії (ФБС) за методикою Clements (1967 р.) у модифікації Ramires (1980 р.). Для вивчення ССЛ використовували прилад типу торсійних ваг Вільгельма-Люгмера. Рівень колагену-IV у бронхоальвеолярній рідині

визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі "StatFax 303 Plus".

Проведені дослідження показали, що рівень поверхнево-активної фракції ССЛ у бронхоальвеолярному вмісті у хворих на негоспітальну пневмонію без ідентифікації вірусу знижений у 1,97 раза порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$). У хворих на негоспітальну пневмонію, яка розвинулась як ускладнення грипу А(H1N1), нам не вдалося ідентифікувати поверхнево-активної фракції ССЛ. Рівень колагену-IV характеризувався достовірним зростанням в 1,75 раза ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами, в яких не ідентифіковано вірусної складової запалення легень, та у 8,05 раза порівняно з даними в ПЗО ($p < 0,05$).

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, грип А (H1N1), сурфактант, колаген-IV.

Вступ. Вірусні інфекції дихальних шляхів є найбільш поширеним захворюванням як серед дітей, так і дорослих, що можуть спричинити різні захворювання та, ускладнившись, призводити до летальних наслідків. Навесні 2009 року увесь світ зіштовхнувся з першою пандемією ХХІ століття, спричиноюю вірусом А(H1N1), Каліфорнія. Дослідження показали, що вірус, який призвів до цих захворювань, є новим, володіє унікальною комбінацією генів, що мають походження від вірусів грипу птахів, свиней і людини.

У першій декаді травня 2009 р. захворювання на пандемічний грип зареєстровані у 23 країнах, лабораторно підтверджено близько 1900 випадків, з них – 31 летальний [1]. 11 червня 2009 р. зареєстровано вже понад 28 тис. лабораторно підтверджених випадків у 74 країнах, включаючи 144 випадки із летальним кінцем, і ВООЗ, і на підставі фактичних даних та науково-обґрунтованих критеріїв, оголосила про настання пандемії грипу А/H1N1/09 [1].

За даними ВООЗ (2009), епідеміологія пандемічної вірусної інфекції А(H1N1) на сьогоднішній день показує, що найвищі показники захворюваності спостерігаються серед дітей та молоді, вагітних, осіб із надлишковою масою тіла, і проявляються широким спектром клінічних симптомів, починаючи від безтемпературних легких захворювань верхніх дихальних шляхів, включаючи субфебрильні грипоподібні стани, закінчуючи тяжкими або навіть фатальними ускладненнями, у більшості випадків швидкопрогресуючою вірусно-бактеріальною пневмонією.

Під час епідемії грипу в жовтні-листопаді 2009 р. в Україні, чітко ідентифіковано, що меди-

ки мали справу зі спалахом сезонного грипу в поєднанні з грипом А (H1N1) [3]. Ситуація виявилася складною, особливо в Західній Україні, де в ці місяці спостерігали найвищу захворюваність та летальність від пневмоній.

За даними МОЗ України станом на 22.11.2009 (офіційне завершення дії карантину), у державі було 1,6 млн. хворих; від початку епідемії з приводу грипу або його ускладнень госпіталізовано 95 000 осіб, виписано зі стаціонарів 20147 пацієнтів, котрі госпіталізовані з приводу пневмоній, померла 381 особа, з них 44 (11,5 %) – в Івано-Франківській області.

Зазначається, що ця епідемія істотно відрізнялася від попередніх епідемій сезонного грипу. Дана ситуація спонукає до аналізу ряду клінічно-патогенетичних особливостей перебігу ускладнень грипу зумовленого вірусом А(H1N1).

Мета дослідження. Оцінити поверхнево-активну фракцію системи сурфактанта легень та динаміку рівня колагену-IV у бронхоальвеолярному вмісті хворих на негоспітальні пневмонії, спричинені вірусною інфекцією під час пандемії грипу А (H1N1) в Івано-Франківській області.

Матеріал і методи. Обстежено 46 хворих на негоспітальну пневмонію: 28 хворих на негоспітальну пневмонію, інтактних стосовно вірусної складової етіології (група порівняння), та 18 пацієнтів на негоспітальну пневмонію, яка ускладнювала перебіг грипу в період епідемії у 2009 році. Діагноз виставляли згідно з наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007р. [4]. Контрольну групу склали 17 практично здорових осіб (ПЗО) без наявних ознак захворювань респіраторно-вентиляційного тракту та іншої патології

внутрішніх органів. Для вивчення ССЛ використовували прилад типу торсійних ваг Вільгельма-Люгмера. Матеріалом дослідження був бронхоальвеолярний змив, який отримували при проведенні фібробронхоскопії (ФБС) за методикою Clements (1967 р.) у модифікації Ramires (1980р.). Вміст колагену-IV досліджували в бронхоальвеолярній рідині методом імуноферментного аналізу на аналізаторі "StatFax 303 Plus" за допомогою реагентів «Biotrin Collagen IV EIA». Статистичну обробку матеріалу здійснювали методами парної статистики, а також використовуючи метод відмінності, з використанням t-критерію Стюдента, кореляційного та дисперсного аналізу за допомогою пакета "STATISTICA for Windows®" (номер ліцензії: 00426-OEM-8992662-00497).

Результати дослідження та їх обговорення.

Негоспітальні пневмонії, які ускладнювали перебіг грипу в період епідемії грипу у 2009-2010 роках, мали такі проміненні особливості: розвивалися блискавично; здебільшого мали тяжкий і дуже тяжкий перебіг; виникали в осіб молодих вікових груп та у вагітних і породіль; часто ускладнювалися розвитком гострого тяжкого респіраторного дистрес-синдрому (РДС), ознаками якого були інтерстиційне запалення, резистентна дихальна недостатність і висока летальність. Труднощі під час ідентифікації збудників основного захворювання та його ускладнень залишають можливим для нас лише аналіз клінічних проявів. Проведений нами аналіз випадків захворювання на негоспітальну пневмонію, яка виникла як ускладнення грипу під час пандемії 2009 року на території Івано-Франківської області і потребувала госпіталізації у ВРІТ, дає змогу встановити такі закономірності на етапі первинного огляду та госпіталізації таких пацієнтів: усі хворі звернулися за медичною допомогою в середньому через 3-5 днів від маніфестації клінічних ознак хвороби на тлі самолікування; усі хворі госпіталізовані в середньому через 4-7 днів від початку захворювання в тяжкому стані; у всіх пацієнтів під час госпіталізації спостерігалися ознаки дихальної недостатності різного ступеня тяжкості, які швидко наростали та проявлялися зростанням частоти дихання, задишкою та неефективністю самостійного дихання на тлі падіння сатурації кисню, що залежало від терміну виникнення патології у 85 % осіб, у співмешканців також спостерігалися захворювання імовірно вірусної етіології, проте вони проходили без ускладнень; у випадках відсутності захворювань серед співмешканців пацієнтів пневмонія у 78 % набувала більш тяжкого перебігу; частіше тяжкі пневмонії розвивалися в молодих осіб; наявність ожиріння чітко корелювала із тяжкістю перебігу патології та розвитком РДС; характерною ознакою був малопродуктивний сухий кашель та незначне виділення мокротиння.

Подальша робота дозволила нам виокремити клінічні особливості, що виникали в процесі лікування таких хворих: наявність вираженої загаль-

ної слабкості, м'язового болю та болю в суглобах/кістках, стійке підвищення температури тіла до 38-39 градусів Цельсія; відсутність характерних класичних ознак аускультативної картини пневмонії; часта ідентифікація на початкових етапах розвитку патології лише жорсткого везикулярного дихання без наявності вологих хрипів на тлі рентгенологічних ознак запалення легень; виражені рентгенологічні зміни з масивним зливним характером ураження, залученням у процес переважно нижніх часток обох легень, швидке зростання площі ураження; у всіх пацієнтів під час госпіталізації спостерігалися ознаки дихальної недостатності різного ступеня тяжкості, які швидко наростали та проявлялися зростанням частоти дихання, задишкою та неефективністю самостійного дихання на тлі падіння сатурації кисню, яке залежало від терміну виникнення патології; виражений зсув лейкоцитарної формули вліво зі зростанням паличкоядерних нейтрофілів до 20-30 % на тлі нормальних величин лейкоцитів чи, інколи, незначної лейкопенії (3,0-4,0 на $10^9/л$) та помірного збільшення ШОЕ; частий тяжкий перебіг захворювання, згідно з «малими» та «великими» критеріями тяжкості перебігу пневмонії, які висвітлені в наказі МОЗ України № 128 від 19.03.2007р.; незначна ефективність монотерапії антибактеріальними препаратами цефалоспоринового та амінопеніцилінового рядів, особливо при пероральному та внутрішньом'язовому шляхах введення; ефект досягався при комбінації сучасних антибіотиків (респіраторних фторхінолонів, макролідів, захищених амінопеніцилінів та захищених цефалоспоринових, карбапенемів) та їх стартовому в/венному введенні; блискавичне виникнення ускладнень: гострої дихальної недостатності, гострого тяжкого РДС, набряку легень, інфекційно-токсичного шоку.

На даному етапі розвитку науки важливою проблемою сучасної пульмонології є нормалізація регенераторно-репаратного потенціалу слизової респіраторного тракту та порушення чи неповноцінне відновлення бар'єрної функції легень, одним із ключових компонентів якої є система сурфактанта легень [5].

Сурфактант – це мономолекулярний шар на поверхні поділу між епітелієм альвеол і повітрям і є ліпопротеїном. 90 % сурфактанта становлять ліпіди, переважно фосфоліпіди – дипальмітоїлфосфатидилхолін (ДПФХ) – 45 %, фосфатидилхолін (ФХ) – 25 %, фосфатидилгліцерол (ФГ) – 5 %, інші фосфоліпіди – 5 % та ліпіди (холестерин, тригліцериди, ненасичені жирні кислоти, сфінгомієлін) – 10 % [7]. Основною функцією сурфактанта в організмі є зниження сили поверхневого натягу в альвеолах, пригнічення ряду медіаторів запалення, покращання функції мукоциліарної системи, бере участь в антибактеріальному захисті легень [2]. Із сурфактантом пов'язаний кліренс вмісту бронхіол у дистальних відділах і в зоні функціонування в'язкого епітелію, де його спорідненість до групи кислих

Таблиця 1

**Показники колагену-IV типу (нг/мл) та поверхнево-активної фракції ССЛ (мкмоль/л)
у бронхоальвеолярному вмісті хворих на негоспітальну пневмонію**

Показник	ПЗО, n=17	Негоспітальна пневмонія в пацієнтів, інтактних стосовно вірусної складової етіології, n=28	Негоспітальна пневмонія, яка ускладнювала перебіг грипу, n=18
Колаген-IV	9,87±0,52	83,21±0,11*	145,13±5,86*
Поверхнево-активна фракція ССЛ	10,37±0,51	5,27±0,23*	0*

Примітка. * – вірогідність різниці показників між групами й контролем – $p < 0,05$

муцинів сприяє утворенню комплексу муцину-сурфактант, що змінює реологічні властивості трахеобронхіального секрету [7]. Як одна із складових аерогематичного бар'єра, сурфактант регулює процеси абсорбції і транспорту кисню за градієнтом концентрації, а також вологовиділяючу і детоксикаційну функцію легень, підтримує оптимальний рівень фільтраційного тиску в системі легеневої мікроциркуляції, модулює імунну відповідь, виявляє бактерицидні властивості і стимулює продукцію цитокінів альвеолярними макрофагами [8, 6]. Окремі компоненти сурфактанта, підсилюючи експресію манозних рецепторів макрофагів, сприяють загибелі позаклітинних патогенних бактерій.

Проведені дослідження показали, що в здорових осіб вміст поверхнево-активної фракції ССЛ становить (10,37±0,51) мкмоль/л ($p < 0,05$) (див. табл. 1). Рівень поверхнево-активної фракції ССЛ у бронхоальвеолярному вмісті хворих на негоспітальну пневмонію без ідентифікації вірусу знизився в 1,97 раза порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$). Показник поверхнево-активної фракції ССЛ ідентифікувати при проведенні бронхоскопії хворим на негоспітальну пневмонію, яка розвинулась як ускладнення грипу А(H1N1) не вдалося, що ймовірно пов'язано з повним виснаженням сурфактантної системи легень.

Щодо динаміки колагену IV типу, нами виявлено, що негоспітальні пневмонії, які ускладнювали перебіг грипу в період епідемії у 2009-2010 роках, характеризувалися достовірним зростанням рівнів колагену IV типу в бронхоальвеолярному вмісті в 1,75 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою порівняння, що аж в 14,70 раза більше ($p < 0,05$) значень у ПЗО. На нашу думку, підвищення вмісту колагену-IV у бронхоальвеолярній рідині при негоспітальних пневмоніях, а особливо за умови ідентифікації вірусу грипу, є свідченням збільшення активності фібробластів (на тлі порушень мікроциркуляції, активації перексидного окиснення ліпідів та явищ гіпоксії), а також вираженості явищ склерозування й потовщення базальних мембран, а відтак і порушення процесів обміну у власних біологічних системах.

Висновки

1. За розвитку негоспітальної пневмонії в інтактних осіб стосовно вірусної складової етіології, відмічається зменшення в 1,97 раза ($p < 0,05$) вмісту поверхнево-активної фракції ССЛ порівняно з групою контролю.

2. Верифікація негоспітальної пневмонії, порівняно з практично здоровими особами, супроводжується збільшенням показників колагену-IV в 8,05 раза ($p < 0,05$) та в 1,75 раза ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами, в яких не ідентифіковано вірусної складової етіології запалення легень.

Перспективи подальших досліджень. Підбір методів медикаментозної корекції для відновлення вмісту поверхнево-активної фракції ССЛ бронхоальвеолярному вмісті.

Література

1. Гриневич О.Й. Грип H1N1: уроки пандемії / О.Й.Гриневич, І.Г.Маркович // Укр. мед. ж. – 2010. – № 5 (79). – С. 28-32.
2. Кулинич-Міський М.О. Вплив інгаляційних холінолітиків на поверхнево-активну фракцію системи сурфактанта легень у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / М.О.Кулинич-Міський, М.М.Островський // Гал. лік. вісник. – 2008. – № 3. – С. 54-57.
3. Радченко О.М. Клінічні наслідки епідемії грипу: дані літератури та власні спостереження / О.М.Радченко, Ю.М.Панчишин // Клін. імунологія. Алергологія. Інсектологія. – 2009. – № 10 (29) – С. 13-16.
4. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”. – 2007. – 21 с.
5. Островський М.М. Сурфактантна система легень при затяжних пневмоніях та шляхи оптимізації її медикаментозної корекції / М.М.Островський // Гал. лік. вісник. – 2003. – № 3. – С. 61-65.
6. Респираторное влаговыведение и значение его исследования в пульмонологии / Б.И.Гельцер, Л.Е.Кривенко, В.А.Невзорова [и др.] // Терапевт. арх. – 2000. – Т. 72, № 3. – С. 46-50.

7. Lazarov S. Pulmonary surfactant system / S.Lazarov, M.Balutsov, E.Ianev // *Vnutr. Boles.* – 2001. – Vol. 33, № 1. – P. 5-32.
8. Kazakov V.N. Dynamic surface tensiometry in medicine / V.N.Kazakov, O.V.Sinyachenko, V.D.Fainerman // Amsterdam: Elsevier, 2000. – 373 p.

СОСТОЯНИЕ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНОЙ ФРАКЦИИ СИСТЕМЫ СУРФАКТАНТА ЛЕГКИХ И ДИНАМИКА УРОВНЕЙ КОЛЛАГЕНА – IV ТИПА У БОЛЬНЫХ НЕГОСПИТАЛЬНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСНОЙ И ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЯМИ

И.О.Савелихина, М.М.Островский

Резюме. Содержание поверхностно-активной фракции системы сурфактанта легких (ССЛ) и динамику уровня коллагена-IV в бронхоальвеолярном содержании изучали у 46 больных негоспитальной пневмонией. 28 больных негоспитальной пневмонией, интактных в отношении вирусной составляющей этиологии (группа сравнения), и 18 пациентов негоспитальной пневмонией, которая усложняла течение гриппа в период эпидемии в 2009-2010 годах. Контрольная группа состояла из 17 практически здоровых лиц (УСО). Материалом исследования при определении ССЛ был бронхоальвеолярный смыв, который получали при проведении фибробронхоскопии (ФБС) по методике Clements (1967 г.) в модификации Ramires (1980 г.). Для изучения ССЛ использовали прибор типа торсионных весов Вильгельме-Люгмера. Уровень коллагена-IV в бронхоальвеолярной жидкости определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе "StatFax 303 Plus".

Проведенные исследования показали, что уровень поверхностно-активной фракции ССЛ в бронхоальвеолярном содержании у больных негоспитальной пневмонией без идентификации вируса был снижен в 1,97 раза по сравнению с группой УСО ($p < 0,05$). У больных негоспитальной пневмонией, которая развилась как осложнение гриппа А(H1N1), не удалось идентифицировать поверхностно-активную фракцию ССЛ. Уровень коллагена-IV характеризовался достоверным ростом в 1,75 раза ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами, у которых не идентифицировано вирусной составляющей воспаление легких и в 8,05 раза ($p < 0,05$) по сравнению с данными в УСО.

Ключевые слова: негоспитальная пневмония, грипп А(H1N1), сурфактант, коллаген-IV.

THE STATE OF THE SURFACE-ACTIVE FRACTION OF THE PULMONARY SURFACTANT SYSTEM AND THE DYNAMICS OF THE LEVELS OF TYPE – IV COLLAGEN IN PATIENTS WITH COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIAE CAUSED BY VIRAL AND VIROBACTERIAL INFECTIONS

I.O.Savelikhina, M.M.Ostrov's'kyj

Abstract. The content of the surface-active fraction of the pulmonary surfactant system (PSS) and the dynamics of the levels of collagen – IV in the bronchoalveolar content were studied in 46 patients with community – acquired pneumonia, 28 patients with community – acquired pneumonia intact as to the viral component of etiology and 18 patients with community – acquired pneumonia which complicated the course of the flu during epidemics within the period from 2009 to 2010. The control group consisted of 17 apparently healthy persons (AHPs). The research material was bronchoalveolar lavage, while evaluating PSS which was obtained while performing fiber-optic bronchoscopy (FBS) based on Clements' procedure (1967) in the modification, of Ramires (1980). In order to study, PSS the device of the torsion balances type of Wilhelm-Lyuhmera was used. The level of collagen – IV in the bronchoalveolar fluid was determined by means of the method of the immune-enzyme analysis on the «StatFax 303 Plus» analyzer. The studies carried out by the authors have shown that the level of the surface-active fraction of PSS in the bronchoalveolar content in patients with community – acquired pneumonia without a virus identification is reduced 1,97 times as compared with the AHPs group ($p < 0,05$). We were not able to identify the surface – active fraction of PSS in patients with community – acquired pneumonia which developed as a complication of the A (H₁N₁) flu. The collagen – IV level was characterized by a reliable increase 1.75 times ($p < 0,05$) as compared with the patients in whom the viral component of pneumonia was not identified and 8.05 times ($p < 0,05$) compared with the findings in the group of AHPs.

Key words: community acquired pneumonia, influenza A(H1N1), pulmonary surfactant, collagen-IV

State Medical University (Ivano-Frankiv's'k)

Рецензент – д.мед.н. Л.Д.Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 3 (59). – P. 232-235

Надійшла до редакції 1.06.2011 року